

## REVISIÓN

# Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad

M. Fernández-Matarrubia\*, J.A. Matías-Guiu, T. Moreno-Ramos y J. Matías-Guiu

Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 27 de febrero de 2013; aceptado el 16 de marzo de 2013

Accesible en línea el 4 de mayo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Demencia frontotemporal variante conductual; Degeneración lobar frontotemporal; Biomarcador; TDP-43; Tau; Genética

### KEYWORDS

Behavioural variant frontotemporal dementia; Frontotemporal lobar degeneration;

### Resumen

**Introducción:** Las degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT) son un grupo de patologías moleculares que se definen en función de la proteína acumulada en el sistema nervioso central. La demencia frontotemporal variante conductual (DFT vc) es el síndrome clínico de presentación más frecuente. Los avances realizados en los últimos años han contribuido a un mayor conocimiento de esta entidad, que puede ser el modo de presentación de diferentes enfermedades neurodegenerativas.

**Desarrollo:** Se revisa la correlación entre clínica, patología y genética de las DLFT, en especial de la DFT vc, así como los principales biomarcadores de la enfermedad. La anatomía patológica de la DFT vc es muy variada, sin mostrar asociación significativa con ningún subtipo histopatológico concreto. Entre los biomarcadores disponibles, destacan la neuroimagen anatómica y funcional, los biomarcadores analíticos y la genética. Se están diseñando fármacos dirigidos contra dianas moleculares concretas implicadas en la patogenia de las DLFT.

**Conclusiones:** La DFT vc es una causa frecuente de demencia. De entre todas las variantes clínicas de las DLFT, es en la que resulta más difícil establecer una relación clínico-patológica. El uso de biomarcadores puede ayudar a predecir la anatomía patológica subyacente, lo que junto al desarrollo de fármacos ligando-específicos ofrece nuevas posibilidades terapéuticas.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Biomarkers: A new approach to behavioural variant frontotemporal dementia

### Abstract

**Introduction:** Lobar frontotemporal degeneration (FTLD) encompasses a group of molecular disease defined by the deposition of an abnormal protein in the central nervous system. Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is the most frequent clinical presentation of FTLD. The past two decades of research have contributed to a better understanding

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [martafmatarrubia@gmail.com](mailto:martafmatarrubia@gmail.com), [marta\\_fm1@hotmail.com](mailto:marta_fm1@hotmail.com) (M. Fernández-Matarrubia).

Biomarker;  
TDP-43;  
Tau;  
Genetics

of this entity, which may be the first manifestation in many different neurodegenerative disorders.

**Development:** We reviewed correlations between clinical, pathological, and genetic findings and the main disease biomarkers of FTL, with particular interest in bvFTD. Anatomical pathology findings in FTL are heterogeneous and the syndrome is not associated with any one specific histopathological type. Promising available biomarkers include structural and functional neuroimaging techniques and biochemical and genetic biomarkers. Disease-modifying drugs designed for specific molecular targets that are implicated in FTL pathogenesis are being developed.

**Conclusions:** BvFTD is a frequent cause of dementia. Of all the clinical variants of FTL, behavioural variant is the one in which establishing a correlation between clinical and pathological signs is the most problematic. A biomarker evaluation may help predict the underlying pathology; this approach, in conjunction with the development of disease-modifying drugs, offers new therapeutic possibilities.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un concepto patológico que engloba a un grupo de enfermedades o, lo que es lo mismo, de patologías moleculares que se clasifican en función de la proteína que se deposita en el sistema nervioso central. En 2007, Cairns et al.<sup>1</sup> establecieron 4 subtipos principales en función de la proteína acumulada: taupatías (DLFT-tau), ubiquitinopatías (DLFT-U), demencia sin cambios histopatológicos específicos y enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios. Posteriormente, tras los nuevos avances en patología y biología molecular, esta clasificación ha experimentado algunas modificaciones. Actualmente, se prefiere clasificar a las DLFT en 3 grupos patológicos principales: DLFT asociada a tau (DLFT-tau), DLFT asociada a la proteína fijadora de ADN TAR-43 (DLFT-TDP) y DLFT asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS). Solo un porcentaje extremadamente pequeño de casos escaparía de esta clasificación (DLFT-otros)<sup>2</sup>. Cada uno de los principales grupos patológicos se subdivide en varias entidades o variantes patológicas en función de la distribución y la morfología de las inclusiones proteicas y las características histológicas específicas (tabla 1). Estos grupos originan 6 entidades sindrómicas bien definidas: las 3 variantes clínicas de la demencia frontotemporal (demencia frontotemporal variante conductual [DFT vc], afasia primaria progresiva no fluente [APPNF] y demencia semántica [DS]), la demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona (DFT-EMN), el síndrome de parálisis supranuclear progresiva (SPSP) y el síndrome corticobasal (SCB).

Existe un pequeño porcentaje de casos con clínica de DFT que presentan patología de enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>3</sup>. Este hallazgo es más frecuente en la afasia primaria progresiva (APP) logopélica<sup>4</sup>, aunque también se ha descrito en algunos casos de DS (10%)<sup>5</sup> y DFT vc (5-7%)<sup>5-7</sup>. Los casos de EA con diagnóstico ante mortem de DFT vc se han denominado «EA variante frontal»<sup>8</sup>.

En el presente estudio, pretendemos revisar la correlación clínico-patológica y biomolecular de las DFT, en particular de la DFT vc, así como la utilidad de los biomarcadores para aproximarse a la «enfermedad» a partir de la clínica.

## Correlación clínico-patológica y biomolecular de las degeneraciones lobares frontotemporales

Clásicamente, se ha considerado a las DLFT como un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas en las que resultaba extraordinariamente difícil establecer una relación entre la presentación clínica y el proceso patológico subyacente. Tampoco se creía posible deducir la naturaleza de las manifestaciones clínicas conociendo el diagnóstico patológico. Los avances en neuropatología, bioquímica, biología molecular y genética han permitido establecer no solo una correlación clinicopatológica, sino también clínica, histológica, biomolecular y genética.

En 2011 Josephs et al.<sup>9</sup> realizaron una revisión de varios estudios clínico-patológicos<sup>10-17</sup> realizados en la última década en 6 centros diferentes de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia, que reunían un total de 544 casos de DLFT. Observaron que la DFT vc mostraba patología DLFT-tau y DLFT-TDP en una proporción similar. Casi todos los casos de SPSP y SCB presentaban patología DLFT-tau, mientras que el 100% de los casos de DFT-EMN tenían patología DLFT-TDP. El 83% de los pacientes con DS asociaba patología DLFT-TDP, mientras que la APPNF estaba asociada fundamentalmente a DLFT-tau (70%). Al analizar por grupos (DLFT-TDP y DLFT-tau), encontraron una asociación significativa entre el fenotipo clínico y el subtipo histopatológico, excepto en el caso de la APPNF y el subtipo DLFT-tau, en el que la asociación no alcanzó la significación estadística. Los pacientes con DFT vc y patología tau, se asociaron a enfermedad de Pick (PiD) en el 70% de los casos y los que presentaron patología TDP mostraron asociación con el subtipo 1 de la clasificación de Mackenzie et al.<sup>18</sup>. No obstante, la asociación encontrada entre la DFT vc y el subtipo histopatológico fue débil (fig. 1).

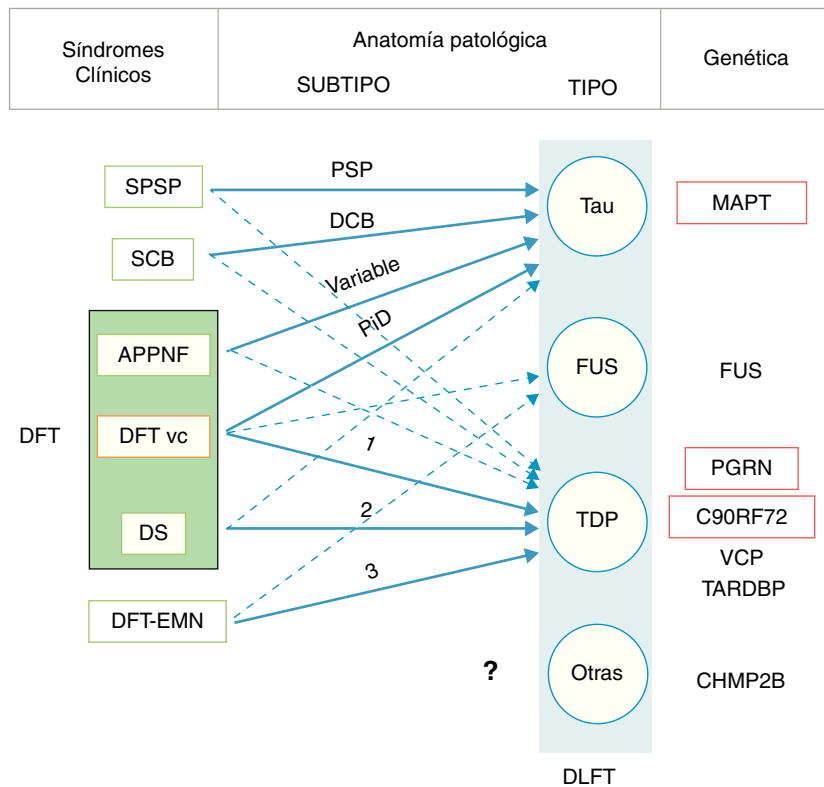
En algunos casos de DFT vc, existen determinados rasgos clínicos que orientan a un subtipo histopatológico específico<sup>19</sup>. Existe un subtipo clínico que se caracteriza por cambios conductuales y de personalidad, en el que destacan la hipersexualidad, la hiperfagia, la estereotipia y los comportamientos obsesivos, que presenta una fuerte asociación a patología DLFT atípica con inmunorreactividad exclusiva a ubiquitina (aDLFT-U)<sup>20,21</sup>. Estos casos presentan además un

**Tabla 1** Clasificación histopatológica y biomolecular de las degeneraciones lobares frontotemporales

| Tipo y subtipo histopatológico  | Proteína                         | Características histopatológicas   |
|---|----------------------------------|--|
| <b>DLFT-tAU</b>   |                                  |  |
| <i>Enfermedad de Pick</i>   | tau 3R                           | Inclusiones citoplasmáticas redondeadas argirófilas (cuerpos de Pick)<br>Células no piramidales giro dentado y área CA1 del hipocampo<br>Neuronas piramidales lóbulos frontales y temporales (capas II y VI) |
| <i>Degeneración corticobasal</i>  | tau 4R                           | Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio cortical<br>Depósito de tau en astrocitos en forma de corona («placa glial»)<br>Depósitos en oligodendrocitos («coiled bodies»)                        |
| <i>Parálisis supranuclear progresiva</i>  | tau 4R                           | Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio subcortical<br>Astrocitos «en penacho»   |
| <i>Demencia con granos argirófilos</i>  | tau 4R                           | Depósito en espinas dendríticas<br>Depósitos en oligodendrocitos («coiled bodies»)   |
| <i>Taupatía multisistémica</i>  | tau 4R                           | Neocórtex (lóbulos frontales, temporales y parietales)<br>Ganglios basales y tronco del encéfalo   |
| <i>Demencia con predominio de ovillos</i>   | tau 3R/4R                        | Ovillos neurofibrilares corticales<br>Ausencia de placas de amiloide   |
| <i>DLFT ligada mutación del gen MAPT</i>  | tau 3R, 4R o 3R/4R               | Heterogeneidad marcada   |
| <b>DLFT-U</b>   |                                  |  |
| <i>DLFT-TDP</i>   |                                  |  |
| Tipo 1  | TDP-43                           | Abundantes NCI y DN<br>NII variables («cat eyes»)  |
| Tipo 2  | TDP-43                           | Abundantes DN<br>Pocos o ningún NCI o NII  |
| Tipo 3  | TDP-43                           | Numerosos NCI<br>Escasos NII/DN  |
| Tipo 4  | TDP-43                           | Numerosos NII<br>NCI y DN infrecuentes   |
| <i>DLFT-FUS</i>   |                                  |  |
| Enfermedad neuronal por inclusión de filamentos intermedios                         | FUS                              | NCI positivos para FUS, filamentos intermedios y ubiquitina<br>Visibles en H&E   |
| Enfermedad por inclusión de cuerpos basófilos                                       | FUS                              | NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios<br>Basófilos en H&E   |
| DLFT atípica con inclusiones ubiquitina positivas                                   | FUS                              | NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios   |
| <b>Otras-DLFT</b>   |                                  |  |
| <i>DLFT sin inclusiones</i>   | ¿?                               | Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal<br>No evidencia de inclusiones   |
| <i>DLFT con inmunorreactividad para proteínas del sistema ubiquitina proteasoma</i> | Ubi                              | Inclusiones positivas para ubiquitina o p62<br>Negativas para tau, $\alpha$ -sinucleína, $\alpha$ -internexina, TDP-43 y FUS   |
| <b>No DLFT</b>  |                                  |  |
| EA  | tau 3R y 4R<br>$\beta$ -amiloide | Placas neuríticas positivas para $\beta$ -amiloide<br>Ovillos neurofibrilares positivos para tau 3R y 4R   |

Los subtipos de DLFT-TDP 1-4 se han clasificado según el esquema de Mackenzie.

EA: enfermedad de Alzheimer; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; DLFT-tau: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de la proteína tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de la proteína fijadora de ADN TAR 43; DLFT-U: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de ubiquitina; NCI: inclusiones citoplasmáticas neuronales; NII: inclusiones intranucleares neuronales; Ubi: ubiquitina.



**Figura 1** Correlación clínica, molecular y genética de las degeneraciones lobares frontotemporales.

Las flechas indican la relación entre los síndromes clínicos y la patología subyacente, las de trazo continuo señalan las asociaciones más fuertes. Asimismo se indica el subtipo histopatológico más frecuente en cada caso. DFT: demencia frontotemporal; DLFT: degeneración lobar frontotemporal; SPSP: síndrome de parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal; APPNF: afasia primaria progresiva no fluente; DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; DS: demencia semántica; DFT-EMN: demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; PiD: enfermedad de Pick; MAPT: microtubule associated protein tau; FUS: proteína de fusión en sarcoma; PGRN: progranulina; VCP: valosin containing protein; TARDBP: proteína fijadora de ADN TAR 43; CHMP2B: charged multivesicular body protein 2 B. Los subtipos DLFT-TDP 1-3 se han clasificado según el esquema de Mackenzie.

comienzo muy temprano (edad media al inicio en torno a los 40 años) y se caracterizan por una marcada atrofia estriatal<sup>22,23</sup>. Por otra parte, la coexistencia de síntomas psicóticos o de signos de enfermedad de la motoneurona (EMN) orienta a patología DLFT-TDP tipo 3<sup>24</sup> y la apatía como rasgo dominante a DLFT-TDP tipo 1 asociada a mutación de la PGRN<sup>25,26</sup>. La coexistencia de desinhibición marcada y alteración del eje semántico del lenguaje sugiere patología tau asociada a mutación de «*microtubule-associated protein tau*» (MAPT)<sup>14,26,27</sup>. La presencia de parálisis supranuclear de la mirada vertical se asocia a patología tau, concretamente a degeneración corticobasal (DCB) o, en menor medida, a parálisis supranuclear progresiva (PSP)<sup>28</sup>.

Aunque la correlación clínico-patológica de la DLFT-FUS ha sido menos estudiada<sup>29-36</sup>, parece que también existe una asociación entre el fenotipo clínico y el subtipo de patología DLFT-FUS. La enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios se asoció a 3 síndromes, el más frecuente la DFT vc (menos frecuente DFT-EMN y SCB/esclerosis lateral primaria). La enfermedad con cuerpos de inclusión basófilos se asoció a DFT vc, DFT-EMN, EMN y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) juvenil. La aDLFTU se asoció con fuerza a la DFT vc. No existen estudios clinicopatológicos acerca de la DLFT sin inclusiones y la DLFT con inclusiones

citoplasmáticas con inmunoreactividad para proteínas del sistema ubiquitina proteasoma y negatividad para TDP-43 (DLFT-UPS).

Aunque durante los primeros 4 años suele predominar un síndrome en concreto, es habitual que con la evolución de la enfermedad los síndromes clínicos que integran las DFT se solapen<sup>37</sup>. Kertesz et al.<sup>38</sup> estudiaron de forma prospectiva a 262 pacientes con criterios clínicos de DFT. Durante el seguimiento, constataron la aparición de un segundo e incluso un tercer síndrome clínico. Los pacientes con DFT vc desarrollaron hasta en un 50% de los casos una APPNF, en un 22,5% un SCB/SPSP, y en torno a un 16% una DS. Algo más del 50% de las APPNF desarrollaron una DFT vc y un tercio un SCB/SPSP. El resto de APPNF no evolucionó a ningún otro síndrome. Tres cuartas partes de los pacientes con DS desarrollaron una DFT vc y el resto no evolucionó a ningún otro cuadro clínico. Los casos con SCB/SPSP desarrollaron una DFT vc (50%) o una APPNF (50%).

Por tanto, dado que es posible que un mismo paciente manifieste diferentes expresiones clínicas a medida que la enfermedad progresa, podría afirmarse que un mismo tipo histopatológico es capaz de generar la aparición de distintos cuadros clínicos por mecanismos etiológicos o neuropatológicos desconocidos.

## Correlación clínico-patológica de las variantes genéticas de las degeneraciones lobares frontotemporales

Aunque la mayoría de los casos de DLFT son esporádicos, existe una pequeña proporción asociada a determinadas mutaciones genéticas. Actualmente, se conocen 7 genes implicados en casos de DLFT familiar: MAPT, progranulina (PGRN), C9ORF72, «*valosin containing protein-1*» (VCP-1), «*charged multivesicular body protein 2B*» (CHMP2B), proteína fijadora de ADN TAR-43 (TARDBP) y proteína de fusión en sarcoma (FUS). Las mutaciones en los genes MAPT, PGRN y C9ORF72 explican la mayoría de los casos de DFT con herencia autosómica dominante.

Las mutaciones de MAPT<sup>39</sup> se asocian típicamente a patología DLFT-tau, sin existir un patrón histológico concreto<sup>40</sup>, pudiendo presentarse histológicamente como PiD, PSP y DCB<sup>41</sup>. Los pacientes con mutaciones del gen MAPT suelen presentar un fenotipo de DFT vc, en ocasiones con clínica extrapiramidal asociada<sup>27</sup>. Característicamente, presentan una marcada atrofia simétrica temporal anterior medial y orbitofrontal<sup>42,43</sup>, por lo que no es infrecuente que se manifiesten como una DS con rasgos de DFT vc (o DFT vc con alteración de los aspectos semánticos del lenguaje). La desinhibición es un rasgo especialmente frecuente en este grupo de pacientes<sup>23,26,27</sup>.

Los casos familiares asociados a mutación del gen de la PGRN presentan un patrón neuropatológico típico, con una marcada atrofia a nivel frontal, núcleo caudado, sustancia negra y región medial del tálamo. A diferencia de las mutaciones de MAPT, que se asocian a tau, se asocian a depósito de TDP-43, especialmente al tipo 1 de las DLFT-TDP según la clasificación de Mackenzie<sup>18</sup>, siendo las inclusiones intranucleares neuronales lenticulares o con forma de «ojo de gato» el hallazgo histológico más llamativo<sup>44-46</sup>.

Clínicamente, la expresión de las mutaciones en la PGRN es muy variable, no solo entre familias sino entre los componentes de la misma familia. La edad al inicio es también muy variable, incluso en la misma familia<sup>47</sup>. Pueden presentarse como un SCB<sup>48-51</sup>, APPNF<sup>23,51,52</sup> y DFT vc<sup>48</sup>, en la que la apatía es un rasgo prominente<sup>25</sup>. La asociación de EMN es excepcional<sup>53</sup>. En los pacientes portadores de mutaciones de la PGRN, incluso en sujetos asintomáticos, los niveles plasmáticos de PGRN son muy bajos<sup>47,54-56</sup>.

La expansión del hexanucleótido GGGGCC en el primer intrón del gen C9ORF72 no solo es la mutación conocida más frecuentemente asociada a ELA y DFT-EMN, sino la segunda mutación más frecuente en la DLFT, después de las mutaciones de la PGRN. Según el estudio de DeJesus-Hernandez et al.<sup>57</sup>, se asocia al 12% de los casos familiares de DFT y al 22,5% de ELA, aunque se ha descrito que en poblaciones nórdicas esta prevalencia es algo mayor, encontrándose en el 46% de los casos de ELA familiar, el 21,1% de ELA esporádica y el 29,3% de DFT de la población finlandesa<sup>58</sup>.

Las mutaciones del gen C9ORF72, asociadas a patología DLFT-TDP, se pueden manifestar clínicamente como DFT vc, ELA o DFT-EMN. La variabilidad de presentación, incluso en una misma familia, es muy amplia. En el estudio de DeJesus-Hernandez, et al.<sup>57</sup>, el 26,9% de los casos de DLFT presentaban ELA asociada y más del 30% tenía familiares con ELA.

Las mutaciones en el gen VCP-1 se asocian a una rara entidad autosómica dominante, que cursa con miopatía (90%), enfermedad de Paget ósea y menos frecuentemente DFT (30%), que suele aparecer años después del inicio de la clínica muscular<sup>59</sup>. De acuerdo con la clasificación histopatológica de las DLFT-TDP, se correspondería con el subtipo 4 de Sampathu y Mackenzie<sup>60</sup>. En la biopsia muscular de forma típica, aparecen los cuerpos de inclusión miopáticos.

Las mutaciones de CHMP2B, que hasta la fecha se han identificado únicamente en 5 familias, se asocian típicamente a DFT vc, con o sin clínica piramidal o extrapiramidal asociada<sup>61,62</sup>. En fases tardías, pueden aparecer mioclonías<sup>61</sup>. Únicamente en 2 casos se ha descrito EMN asociada<sup>63</sup>. Desde el punto de vista neuropatológico, se asocian a DLFT-UPS.

Las mutaciones en los genes TARDBP y FUS se asocian fundamentalmente a casos familiares de ELA, y son muy raras como causa de DFT<sup>64-67</sup>.

La relación de los diferentes fenotipos clínicos y la patología subyacente en los casos genéticos difiere respecto a la que se encuentra en los casos esporádicos. Por ejemplo, en los casos esporádicos la APPNF y el SCB se asocian preferentemente a DLFT-tau mientras que en los casos familiares se asocia con mayor frecuencia a DLFT-TDP (especialmente tipo 1). La DFT vc esporádica o familiar se asocia indistintamente a DLFT-tau o DLFT-TDP. La DS y el SPSP son casi siempre esporádicos.

## Biomarcadores de neuroimagen

### Neuroimagen estructural: resonancia magnética cerebral

Las enfermedades neurodegenerativas se asocian a atrofia cerebral progresiva, que se puede medir y cuantificar por medio de técnicas de neuroimagen estructural, como la RM cerebral. La cuantificación de la atrofia por medio de técnicas de neuroimagen ha mostrado ser un biomarcador útil en otras enfermedades neurodegenerativas<sup>68,69</sup>.

Existe una relación bien establecida entre los diferentes síndromes de DFT y el patrón de atrofia. En general, la DFT vc se asocia a atrofia que afecta predominantemente al lóbulo frontal, la ínsula, el cíngulo anterior y lóbulo temporal anterior, de forma asimétrica (predominio en el hemisferio no dominante). La DS se asocia con atrofia asimétrica que afecta a la región anteroinferior de los lóbulos temporales y la APPNF a atrofia asimétrica (más marcada en el hemisferio dominante) del córtex perisilviano anterior<sup>70-72</sup>.

Lindberg et al.<sup>73</sup> analizaron los volúmenes de 9 regiones corticales de interés de 61 individuos (27 controles, 12 DFT vc, 9 APPNF y 13 DS) y compararon los hallazgos en las diversas entidades clínicas. Observaron que era posible discriminar entre unos síndromes y otros con sensibilidad y especificidad relativamente altas. La atrofia temporal frente a la frontal fue el patrón más útil para diferenciar la DS de los otros dos subtipos clínicos. La lateralidad de la atrofia, derecha frente a izquierda, fue el parámetro más útil para discriminar entre DFT vc y APPNF. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que existe cierta heterogeneidad y solapamiento en los hallazgos neuroanatómicos y que en las fases precoces la RM cerebral puede no mostrar alteraciones.

Las alteraciones cerebrales que se encuentran en la DFT vc no solo se limitan al córtex cerebral. La atrofia también afecta a varias regiones cerebrales subcorticales, incluyendo la amígdala, el hipocampo, el caudado, el estriado, el putamen, el tálamo y el hipotálamo<sup>74,75</sup>. De hecho, la atrofia de la amígdala puede ser un marcador útil para diferenciar la DFT vc de la EA<sup>74</sup>. Asimismo, Chao et al.<sup>76</sup> observaron que la reducción del volumen de la sustancia blanca frontal es un marcador de la reducción del volumen de la sustancia gris adyacente en pacientes con DFT vc y que diferentes tipos de DFT asociaban distintos patrones de atrofia de la sustancia blanca.

### Cambios precoces, evolución y estadificación de la demencia frontotemporal variante conductual

El desarrollo de métodos automatizados cuantitativos, como la morfometría basada en vóxeles y el mapeo del grosor cortical, ha sido crucial para la detección de atrofia selectiva del cíngulo anterior y cortezas frontal e insular en estadios precoces de DFT vc<sup>71,77,78</sup>, que es diferente del patrón de atrofia que se observa en otras variantes de DFT y otras demencias, como la EA<sup>79</sup>. No obstante, en fases clínicas precoces puede no haber alteraciones macroscópicas, aunque se sabe que la patología molecular cerebral está presente años antes de la aparición de los síntomas (fase preclínica). La tasa anual de atrofia cerebral global en la DFT vc alcanza el 8%, casi el doble de la que se observa en la EA. Algunos pacientes con DFT vc pueden presentar tasas menores (0,3% por año), similares a los que se ven en individuos sanos<sup>80</sup>. Es posible que esta cifra tan baja se deba a la inclusión de fenocopias entre los casos.

La progresión de la atrofia cerebral en la DFT ha sido estudiada mediante el análisis del patrón de atrofia en pacientes con diferente duración de la enfermedad<sup>81</sup>. En fases iniciales la atrofia afecta generalmente a regiones mesioorbitarias del lóbulo frontal. Posteriormente, se afectan el polo temporal, la formación hipocámpal, el córtex frontal dorsolateral y los ganglios basales. Este patrón de progresión se ha correlacionado con el volumen de regiones corticales y subcorticales y con la pérdida neuronal subyacente<sup>82,83</sup>. En consecuencia, el patrón de atrofia es útil para la estadificación de la gravedad de la enfermedad<sup>84,85</sup>. Basándose en estos hallazgos, Kipps et al.<sup>86</sup> propusieron una escala visual de valoración mediante RM cerebral.

Seeley et al.<sup>77</sup> llevaron a cabo un estudio de casos y controles en pacientes con DFT vc en diferentes estadios evolutivos. Clasificaron los casos en 3 grupos en función de la puntuación en la escala Clinical Dementia Rating (CDR 0,5, CDR 1 y CDR 2-3). En el grupo con afectación leve (CDR 0,5), se evidenció atrofia bilateral aunque asimétrica (predominio derecho), que afectaba a diversas regiones del lóbulo frontal (rostromedial, polo frontal, dorsolateral y orbitofrontal), cíngulo anterior, ínsula anterior, hipocampo y áreas subcorticales (estriado ventral y tálamo dorsomedial). A mayor puntuación CDR, la atrofia se hacía más extensa en dichas áreas, especialmente en el lóbulo frontal, y se extendía a áreas más posteriores, como la ínsula posterior y los lóbulos temporal y parietal. Otro estudio realizado sobre casos de DFT vc con confirmación patológica mostró similares resultados<sup>87</sup>.

Estudios posteriores sugieren que estas áreas afectadas en estadios tempranos de la enfermedad (frontal-insular-cíngulo anterior) forman parte de un circuito neuronal estructural y funcionalmente diferenciado, denominado «Salience network» (SN). El sustrato anatómico de este circuito neural son las células de von Economo, una población neuronal única, que probablemente tiene un papel fundamental en la cognición social<sup>88,89</sup>. En este sentido, en un estudio con RM cerebral funcional se observó que la gravedad clínica de la DFT vc se correlacionaba con el grado de alteración del circuito SN derecho<sup>90</sup>. No obstante, dada la heterogeneidad patológica de la DFT vc, no está claro si este circuito neural está alterado por igual en todos los subtipos histopatológicos.

### Correlación entre anatomía y subtipo patológico

Más interesante incluso, resulta el potencial de las técnicas de neuroimagen para aproximarse a la patología subyacente al síndrome.

Los primeros estudios realizados ofrecieron resultados contradictorios; unos mostraron diferencias entre pacientes con DLFT-tau y DLFT-U<sup>91</sup>, mientras que otros mostraron patrones de atrofia muy similares<sup>92</sup>. En 2009, Whitwell et al.<sup>93</sup> analizaron mediante morfometría la atrofia cortical regional de una cohorte de 66 pacientes con diagnóstico clínico de DFT vc y observaron que la mitad de los pacientes presentaba una atrofia predominantemente frontal, mientras que en la otra mitad predominaba la atrofia temporal. Así pues, establecieron 4 subtipos anatómicos: frontal dominante, frontotemporal, temporofrontoparietal y temporal dominante. Los pacientes con patrón de atrofia frontal dominante y frontotemporal presentaron predominantemente afectación del lóbulo frontal (regiones orbitofrontal, mesial frontal y dorsolateral), en el primero bastante restringida y en el segundo también temporal, aunque en menor grado. Los pacientes con patrón temporofrontoparietal se caracterizaron por atrofia temporoparietal y medial frontal. El subtipo más infrecuente fue el temporal dominante, atrofia restringida a la región inferior y medial del lóbulo temporal, que en todos los casos se asoció a afectación predominantemente derecha y en el 83% a mutaciones del gen MAPT. Las mutaciones de la PGRN, a diferencia de las anteriores, no se asociaron en ningún caso al subtipo temporal dominante, lo que indica que el patrón anatómico podría ser útil para distinguir entre mutaciones de MAPT y PGRN. Los subtipos predominantemente temporales presentaron peores resultados en los test de lenguaje y memoria, y los de predominio frontal peores resultados en los de función ejecutiva, aunque no de forma estadísticamente significativa. El síntoma conductual más frecuente en los subtipos con afectación frontal fue la apatía (76%), no así en el subtipo temporal dominante. En el subgrupo de pacientes en los que se obtuvo muestra patológica, no se encontró una clara correlación entre el patrón anatómico y el subtipo patológico, excepto en los pacientes con EMN asociada y patología TDP, que presentaron atrofia restringida al lóbulo frontal. El grupo temporofrontoparietal, además de a patología TDP-43, se asoció en 3 sujetos a EA o DCB. Según estos autores, el subtipo frontotemporal podría ser un estadio evolutivo de la DFT vc, que se iniciaría como atrofia frontal dominante

**Tabla 2** Relación entre histopatología, patrón de atrofia y síndrome clínico

| Tipo histopatológico | Subtipo histopatológico     | Patrón atrofia                     | Síndrome clínico     |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|
| DLFT-TDP             | Tipo 1                      | Extratemporal difusa asimétrica    | Variable (DFT vc)    |
|                      | Tipo 1 por mutación de PGRN | Extratemporal difusa asimétrica    | Variable             |
|                      | Tipo 3                      | —                                  | DFT-EMN              |
| DLFT-tau             | Tipo 2                      | Temporal asimétrica                | DS                   |
|                      | Asociada a mutación de MAPT | Temporal simétrica                 | DFT vc               |
|                      | PiD                         | Extratemporal difusa asimétrica    | Variable             |
|                      | DCB                         | Extratemporal difusa simétrica     | Variable             |
| DLFT-FUS             | PSP                         | —                                  | SPSP                 |
|                      | -                           | Extratemporal localizada simétrica | DFT vc inicio precoz |

Los subtipos DLFT-TDP 1-3 se han clasificado según el esquema de Mackenzie.

DCB: degeneración corticobasal; DFT-EMN: demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona; DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN TAR 43; DLFT-tau: degeneración lobar frontotemporal asociada a tau; DS: demencia semántica; FUS: proteína de fusión en sarcoma; MAPT: *microtubule associated protein*; PGRN: progranulina; PiD: enfermedad de Pick; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal; SPSP: síndrome de parálisis supranuclear progresiva.

Obtenido a partir de los datos de Rohrer et al.<sup>94</sup>.

y se extendería posteriormente a los lóbulos temporales. El patrón temporofrontoparietal no se puede explicar de la misma forma, ya que la atrofia frontal encontrada en el mismo fue menor que en los de predominio frontal, y la atrofia temporal menor que la de las variantes con predominio temporal<sup>93</sup>.

En 2011, Rohrer et al.<sup>94</sup> presentaron un estudio retrospectivo en el que analizaron datos clínicos, neuropsicológicos y de neuroimagen (mediante volumetría y morfometría basada en vóxeles) de una cohorte de 95 casos con diagnóstico patológico de DLFT, y trataron de establecer un correlato clínico y anatómico para cada uno de los subtipos histopatológicos. Clasificaron los hallazgos anatómicos en 4 patrones basándose en la simetría o asimetría y la localización temporal o extratemporal de la atrofia. Observaron que existían determinados subtipos patológicos que se asociaban de forma significativa a determinados síndromes clínicos y que también existía asociación entre algunos subtipos y determinados patrones de atrofia (tabla 2).

### Papel de la neuroimagen en el diagnóstico diferencial con otras demencias

Habitualmente, suele ser fácil distinguir las DFT de la EA desde un punto de vista clínico. No obstante, existen pacientes con DFT que comienzan con una alteración marcada de la memoria episódica y también pacientes con EA con presentación atípica, por ejemplo: variante de EA con alteración del lenguaje (generalmente APP logopénica), variante frontal de la EA (con alteraciones comportamentales/ejecutivas llamativas), atrofia cortical posterior (que habitualmente presenta alteración visuoespacial y/o visuoperceptiva, por lo que a veces recibe el nombre de «variante visual») o SCB asociado a EA.

La RM estructural, mediante morfometría basada en vóxeles, se ha mostrado útil para distinguir entre DFT y EA. En la DFT se observa atrofia de regiones frontales, insulares, cíngulo anterior y estriado frente a atrofia parietal posterior y occipital en la EA<sup>95</sup>. También es útil el análisis del

grosor cortical regional, mostrando la EA mayor adelgazamiento cortical a nivel parietal y precuneal<sup>96</sup>.

Otrécnicas de RM útiles para distinguir la EA de la DLFT son la secuencia tensor de difusión<sup>97</sup> (disminución de la anisotropía fraccional en regiones frontales en la DLFT), «arterial spin labelling»<sup>98,99</sup> (hipoperfusión en regiones parietales y cíngulo posterior en la EA frente a hipoperfusión de lóbulos frontales en la DLFT) y técnicas combinadas de fluorodeoxiglucosa (FDG)-tomografía por emisión de positrones (PET)/RM<sup>100</sup>.

Diversos estudios realizados en variantes atípicas de la EA han mostrado cómo, de forma independiente a la presentación clínica, la EA se asocia a afectación del cíngulo posterior, precuneus, áreas parietales posteriores y temporales mediales<sup>101,102</sup>. Existen también estudios que compararon a pacientes con APP con y sin patología de EA. Se observó que aquellos con patología de EA (generalmente APP logopénica) presentaban mayor atrofia temporoparietal y los que tenían patología DLFT asociaban en la imagen un afilamiento característico del lóbulo temporal<sup>103,104</sup>.

Menos frecuentemente, las DLFT pueden confundirse con la demencia por cuerpos de Lewy (DCL), fundamentalmente en aquellos pacientes que presentan ilusiones o alucinaciones visuales<sup>105,106</sup>. Un estudio reciente de pequeño tamaño, ha sugerido que la escintigrafía con I<sup>123</sup>-MIBG puede ser útil para distinguir ambas entidades, mostrando la DCL una marcada reducción en la captación pero no la DLFT<sup>106</sup>. En otro estudio de pequeño tamaño, la RM no fue útil en el diagnóstico diferencial<sup>107</sup>.

### Neuroimagen funcional: tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada de emisión de fotón único cerebral

En los últimos años, existe un uso creciente de las técnicas de neuroimagen funcional, como la Tc<sup>99m</sup>-hexametilpropileneamina oxima tomografía computarizada

de emisión de fotón único (SPECT) o la F<sup>18</sup>-FDG-PET, en el diagnóstico de la DFT vc. En la DFT vc se observa una hipoperfusión/hipometabolismo en regiones frontales, mientras que la EA muestra una hipoperfusión temporoparietal y en cíngulo posterior<sup>108,109</sup>. Tanto la SPECT como la FDG-PET son más sensibles que la RM cerebral para detectar cambios precoces en la DFT vc<sup>110</sup>. La FDG-PET es también muy importante en la detección de fenocopias, que mostrarán un metabolismo conservado en regiones frontales. Sin embargo, en pacientes con clara atrofia cerebral en la RM, la FDG-PET no parece aportar mucho beneficio añadido.

Existen técnicas con PET que emplean nuevos radioisótopos. Una de ellas emplea un compuesto denominado compuesto C<sup>11</sup>-Pittsburgh B, que se une al β-amiloide y ha mostrado resultados prometedores en el diagnóstico diferencial entre EA y DFT<sup>111,112</sup>, especialmente en los casos con alteración del lenguaje<sup>113,114</sup>. Actualmente, se encuentran en desarrollo otras técnicas, como la PET de tau, la PET de PGRN o la PET de FUS, que se perfilan como herramientas diagnósticas prometedoras en un futuro a corto-medio plazo.

## Biomarcadores en plasma y líquido cefalorraquídeo

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo del polipéptido de 42 aminoácidos de β-amiloide (A β42), que se encuentran disminuidos, y de tau, que se encuentran elevados, son marcadores sensibles y específicos para el diagnóstico de la EA<sup>115,116</sup>. El cociente o la ratio tau: A β42 es un parámetro útil para discriminar entre DLFT y EA, siendo menor en la DLFT<sup>117</sup>. En algunos pacientes con DFT-EMN, sin confirmación histopatológica, se han descrito niveles elevados de TDP-43 en el líquido cefalorraquídeo<sup>118</sup>.

Diversos estudios han mostrado que los pacientes con mutaciones en el gen de la PGRN presentan concentraciones plasmáticas de PGRN muy bajas<sup>54,55,119</sup>. La determinación de los niveles séricos de PGRN se ha propuesto como un método de cribado sensible y específico en estos pacientes<sup>120</sup>.

Se ha indicado también que los niveles plasmáticos de TDP-43 podrían estar relacionados con la afección cerebral en pacientes con DLFT<sup>121</sup>.

## Conclusiones

La concepción de las DLFT desde un punto de vista molecular nos aproxima a un conocimiento más exacto de la enfermedad en términos de mecanismos causales y abre las puertas a nuevas opciones terapéuticas. Actualmente, se están desarrollando fármacos ligando-específicos, dirigidos contra dianas moleculares concretas.

La DFT vc es, de todas las variantes clínicas, la que presenta mayor heterogeneidad y en la que resulta más difícil predecir la enfermedad subyacente. Es posible que este síndrome sea un concepto demasiado amplio que en realidad englobe a entidades muy diferentes, por lo que la identificación de rasgos clínicos diferenciales y la definición de «subtipos clínicos» podría mejorar la correlación clinicopatológica. En cualquier caso, como complemento a la clínica,

es necesario desarrollar herramientas que permitan realizar un diagnóstico patológico y molecular de la enfermedad *in vivo*.

La neuroimagen estructural y funcional, los biomarcadores analíticos y la genética se perfilan como herramientas útiles para establecer el diagnóstico, realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades y predecir la enfermedad subyacente. De entre todos los biomarcadores mencionados, cabe destacar la importancia de la neuroimagen funcional por ser un instrumento más sensible que la neuroimagen estructural en fases tempranas y por el potencial de las técnicas con radiotrazadores específicos (<sup>11</sup>C-Pittsburgh B, tau, PGRN, FUS), que se perfilan como un instrumento con resultados prometedores en un futuro a corto plazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VM-Y, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007;114:5–22.
2. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010;119:1–4.
3. Matías-Guiu JA, García-Ramos R. Afasia progresiva primaria: del síndrome a la enfermedad. *Neurología.* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.003>.
4. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Leger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2008;63:709–19.
5. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130:2636–45.
6. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain.* 2005;128:1996–2005.
7. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol.* 2005;57:480–8.
8. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56:1233–9.
9. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypic variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2011;122:137–53.
10. Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IRA, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Neary D, et al. Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein. TDP-43. *Acta Neuropathol.* 2007;113:521–33.
11. Grossman M, Wood EM, Moore P, Neumann M, Kwong L, Forman MS, et al. TDP-43 pathologic lesions and clinical phenotype in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. *Arch Neurol.* 2007;64:1449–54.



12. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2004;56:399–406.
13. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: Clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol.* 2007;114:31–8.
14. Josephs KA, Stroh A, Dugger B, Dickson DW. Evaluation of subcortical pathology and clinical correlations in FTL-D-U subtypes. *Acta Neuropathol.* 2009;118:349–58.
15. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology.* 2006;66:41–8.
16. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol.* 2006;59:952–62.
17. Mackenzie IRA, Baker M, Pickering-Brown S, Hsiung G-YR, Lindholm C, Dwosh E, et al. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain.* 2006;129:3081–90.
18. Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, Plessis DD, Jaros E, Perry RH, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: Classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol.* 2006;112:539–49.
19. Fernández Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. *Neurología.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.03.001>
20. Snowden JS, Hu Q, Rollinson S, Halliwell N, Robinson A, Davidson YS, et al. The most common type of FTL-D-FUS (aFTLD-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta Neuropathol.* 2011;122:99–110.
21. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tauand TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2010;120:33–4.
22. Josephs KA, Whitwell JL, Jack Jr CR. Anatomic correlates of stereotypies in frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging.* 2008;29:1859–63.
23. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack Jr CR, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTL-D-FUS. *Eur J Neurol.* 2010;17:969–75.
24. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67:826–30.
25. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AM, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: Comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain.* 2008;131:721–31.
26. Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Boeve BF, Vemuri P, Senjem ML, et al. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2009;73:1443–50.
27. Pickering-Brown SM, Richardson AM, Snowden JS, McDonagh AM, Burns A, Braude W, et al. Inherited frontotemporal dementia in nine British families associated with intronic mutations in the tau gene. *Brain.* 2002;125:732–75.
28. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain.* 2005;128:1247–58.
29. Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, Perry RH, et al. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology.* 2004;63:1376–84.
30. Josephs KA, Lin WL, Ahmed Z, Stroh DA, Graff-Radford NR, Dickson DW. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, but TDP-43-negative inclusions. *Acta Neuropathol.* 2008;116:159–67.
31. Josephs KA, Uchikado H, McComb RD, Bashir R, Wszolek Z, Swanson J, et al. Extending the clinicopathological spectrum of neurofilament inclusion disease. *Acta Neuropathol.* 2005;109:427–32.
32. Molina-Porcel L, Lladó A, Rey MJ, Molinuevo JL, Martínez-Lage M, Esteve FX, et al. Clinical and pathological heterogeneity of neuronal intermediate filament inclusion disease. *Arch Neurol.* 2008;65:272–5.
33. Muñoz DG, Neumann M, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Terada S, et al. FUS pathology in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:617–27.
34. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretzschmar HA, Mackenzie IR. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain.* 2009;132:2922–31.
35. Neumann M, Roeber S, Kretzschmar HA, Rademakers R, Baker M, Mackenzie IR. Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:605–16.
36. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tauand TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2010;120:33–41.
37. Boeve B. Relationship between frontotemporal dementia, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:531–8.
38. Kertesz A, Blair M, McMonagle P, Muñoz D. The diagnostic and evolution of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:155–63.
39. Hutton M, Lendon CL, Rizzo P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature.* 1998;393:702–5.
40. Van Swieten J, Spillantini MG. Hereditary frontotemporal dementia caused by Tau gene mutations. *Brain Pathol.* 2007;17:63–73.
41. Ghetti B, Hutton M, Wszolek Z. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 associated with tau gene mutations (FTDP-17t). En: Dickson D, editor. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders.* Basel: ISN Neuropath Press; 2003. p. 86–102.
42. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage.* 2010;53:1070–6.
43. Whitwell JL, Jack Jr CR, Boeve BF, Senjem ML, Baker M, Rademakers R, et al. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTL-D with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology.* 2009;72:813–20.
44. Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, Holm IE, Troost D, Hatanpaa KJ, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol.* 2007;171:227–40.
45. Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, Parisi JF, Boeve BF, Knopman DS, et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66:142–51.
46. Mackenzie IR, Baker M, Pickering-Brown S, Hsiung GY, Lindholm C, Dwosh E, et al. The neuropathology of

- frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain*. 2006;129:3081–90.
47. Pietroboni AM, Fumagalli GG, Ghezzi L, Fenoglio C, Cortini F, Serpente M, et al. Phenotypic heterogeneity of the GRN Asp22fs mutation in a large Italian kindred. *J Alzheimers Dis*. 2011;24:253–9.
  48. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefft T, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. *Neurobiol Aging*. 2009;30:739–51.
  49. Masellis M, Momeni P, Meschino W, Heffner Jr R, Elder J, Sato C, et al. Novel splicing mutation in the progranulin gene causing familial corticobasal syndrome. *Brain*. 2006;129:3115–23.
  50. Spina S, Murrell JR, Huey ED, Wassermann EM, Pietrini P, Grafman J, et al. Corticobasal syndrome associated with the A9D progranulin mutation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66:892–900.
  51. Mesulam M, Johnson N, Krefft TA, Gass JM, Cannon AD, Adamson JL, et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia: The PPA1 and PPA3 families. *Arch Neurol*. 2007;64:43–7.
  52. Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AM, Varma A, Neary D, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain*. 2006;129:3091–102.
  53. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2988–3001.
  54. Finch N, Baker M, Crook R, Swanson K, Kuntz K, Surtees R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain*. 2009;132:583–91.
  55. Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Franzoni M, Binetti G. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2008;71:1235–9.
  56. Carecchio M, Fenoglio C, Cortini F, Comi C, Benussi L, Ghidoni R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Progranulin mutations carriers. *J Alzheimers Dis*. 2011;27:781–90.
  57. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245–56.
  58. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72:257–68.
  59. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 2004;36:377–81.
  60. Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, Boyer PJ, Markesbery WR, Smith CD, et al. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66:152–7.
  61. Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, et al. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology*. 2002;59:1585–94.
  62. Van der Zee J, Urwin H, Engelborghs S, Bruyland M, Vandenberghe R, Dermaut B, et al. CHMP2B C-truncating mutations in frontotemporal lobar degeneration are associated with an aberrant endosomal phenotype in vitro. *Hum Mol Genet*. 2008;17:313–22.
  63. Parkinson N, Ince PG, Smith MO, Highley R, Skibinski G, Andersen PM, et al. ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). *Neurology*. 2006;67:1074–7.
  64. Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Van de Velde C, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2008;40:572–4.
  65. Kwiatkowski Jr TJ, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2009;323:1205–8.
  66. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2008;319:1668–72.
  67. Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*. 2009;323:1208–11.
  68. Vemuri P, Whitwell JL, Kantarci K, Josephs KA, Parisi JE, Shiung MS, et al. Antemortem MRI based Structural Abnormality INdex (STAND)-scores correlate with postmortem Braak neurofibrillary tangle stage. *Neuroimage*. 2008;42:559–67.
  69. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2008;71:743–9.
  70. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YAL, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2011;82:476–86.
  71. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Yves von Cramon D. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations—a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage*. 2007;36:497–510.
  72. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Von Cramon DY. Neural networks in frontotemporal dementia —a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2008;29:418–26.
  73. Lindberg O, Östberg P, Zandbelt BB, Öberg J, Zhang Y, Andersen C, et al. Cortical morphometric subclassification of frontotemporal lobar degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1233–9.
  74. Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol*. 2006;63:1434–9.
  75. Piguet O, Petersén Á, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, et al. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2011;69:312–9.
  76. Chao LL, Schuff N, Clevenger EM, Mueller SG, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, et al. Patterns of white matter atrophy in frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol*. 2007;64:1619–24.
  77. Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008;65:249–55.
  78. Boccardi M, Sabatoli F, Laakso MP, Testa C, Rossi R, Beltramello A, et al. Frontotemporal dementia as a neural system disease. *Neurobiol Aging*. 2005;26:37–44.
  79. Davies RR, Scahill VL, Graham A, Williams GB, Graham KS, Hodges JR. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology*. 2009;51:491–503.
  80. Chan D, Fox NC, Jenkins R, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2001;57:1756–63.
  81. Broe M, Hodges JR, Schofield E, Shepherd CE, Kril JJ, Halliday GM. Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003;60:1005–11.

82. Kersaitis C, Halliday GM, Kril JJ. Regional and cellular pathology in frontotemporal dementia: relationship to stage of disease in cases with and without Pick bodies. *Acta Neuropathol.* 2004;108:515–23.
83. Kril JJ, Macdonald V, Patel S, Png F, Halliday GM. Distribution of brain atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol Sci.* 2005;232:83–90.
84. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;65:719–25.
85. Mendez MF. Frontotemporal dementia: Therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci.* 2009;24:168–78.
86. Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: Application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:334–42.
87. Whitwell JL, Jack CR, Senjem ML, Parisi JE, Boeve BF, Knopman DS, et al. MRI correlates of protein deposition and disease severity in postmortem frontotemporal lobar degeneration. *Neurodegener Dis.* 2009;6:106–17.
88. Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:701–7.
89. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron.* 2009;62:42–52.
90. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133:1352–67.
91. Kim EJ, Rabinovici GD, Seeley WW, Halabi C, Shu H, Weiner MW, et al. Patterns of MRI atrophy in tau positive and ubiquitin positive frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2007;78:1375–8.
92. Pereira JMS, Williams GB, Acosta-Cabronero J, Pengas G, Spillantini MG, Xuereb JH, et al. Atrophy patterns in histologic vs clinical groupings of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2009;72:1653–60.
93. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain.* 2009;132:2932–46.
94. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain.* 2011;134:2565–81.
95. Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ, Gorno-Tempini ML, Rascovsky K, Pagliaro TA, et al. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2007;22:474–88.
96. Du A-T, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain.* 2007;130(Pt 4):1159–66.
97. Zhang Y, Schuff N, Du A-T, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain.* 2009;132:2579–92.
98. Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology.* 2006;67:1215–20.
99. Hu WT, Wang Z, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Detre JA, Grossman M. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. *Neurology.* 2010;75:881–8.
100. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Barthel H, Möller HE, Villringer A, et al. Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia. *PLoS ONE.* 2011;6:e18111.
101. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: Early age at onset AD spectrum. *Neurology.* 2009;73:1571–8.
102. Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, Ridgway GR, Scahill RI, Modat M, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20:587–98.
103. Xiong L, Xuereb JH, Spillantini MG, Patterson K, Hodges JR, Nestor PJ. Clinical comparison of progressive aphasia associated with Alzheimer versus FTD-spectrum pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2011;82:254–60.
104. Hu WT, McMillan C, Libon D, Leight S, Forman M, Lee VM-Y, et al. Multimodal predictors for Alzheimer disease in non-fluent primary progressive aphasia. *Neurology.* 2010;75:595–602.
105. Omar R, Sampson EL, Loy CT, Mummery CJ, Fox NC, Rossor MN, et al. Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol.* 2009;256:600–7.
106. Novellino F, Bagnato A, Salsone M, Cascini GL, Nicoletti G, Arabia G, et al. Myocardial (123)I-MIBG scintigraphy for differentiation of Lewy bodies disease from FTD. *Neurobiol Aging.* 2010;31:1903–11.
107. Claassen DO, Parisi JE, Giannini C, Boeve BF, Dickson DW, Josephs KA. Frontotemporal dementia mimicking dementia with Lewy bodies. *Cogn Behav Neurol.* 2008;21:157–63.
108. Varma AR, Adams W, Lloyd JJ, Carson KJ, Snowden JS, Testa HJ, et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand.* 2002;105:261–9.
109. Kanda T, Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Kono AK, et al. Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:2227–34.
110. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol.* 2011;10:162–72.
111. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* 2007;68:1718–25.
112. Engler H, Santillo AF, Wang SX, Lindau M, Savitcheva I, Nordberg A, et al. In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:100–6.
113. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55:306–19.
114. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, Baker SL, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2007;68:1205–12.
115. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2:605–13.
116. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA.* 2003;289:2094–103.
117. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology.* 2008;70:1827–35.

118. Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, Jesse S, von Arnim CAF, Lehnert S, et al. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:1481–7.
119. Sleegers K, Brouwers N, Van Damme P, Engelborghs S, Gijselinck I, van der Zee J, et al. Serum biomarker for progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*. 2009;65:603–9.
120. Schofield EC, Halliday GM, Kwok J, Loy C, Double KL, Hodges JR. Low serum progranulin predicts the presence of mutations: a prospective study. *J Alzheimers Dis*. 2010;22:981–4.
121. Foulds PG, Davidson Y, Mishra M, Hobson DJ, Humphreys KM, Taylor M, et al. Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2009;118:647–58.